

AN 1999-063503 [06] WPIX  
DNC C1999-019079  
TI New imidazolyl-methyl-phenyl or pyridyl-methyl-phenyl derivatives - useful as safe and highly effective anti-hyperlipaemia agent.  
DC B03  
PA (NIPS) NIPPON SODA CO  
CYC 1  
PI JP—10287671 A 19981027 (199906)\* 15  
ADT JP---10287671 A 1997JP-0111832 19970414  
PRAI 1997JP-0111832 19970414  
AN 1999-063503 [06] WPIX  
AB JP 10287671 A UPAB: 19990224

Imidazolylmethylphenyl or pyridylmethylphenyl derivatives of formula (I) and their salts are new.

A = 1-imidazolyl or 3-pyridyl; X = C(=O), CH(OH), CH<sub>2</sub> or CH; X and the piperidine ring are joined together by a single bond when X is C(=O), CH(OH) or CH<sub>2</sub> and by a double bond when X is CH; Y = C(=O) or SO<sub>2</sub>; R = halo, alkyl or 1-6C alkoxy; and n = 0-3

USE - (I) are useful as antihyperlipaemia agents.

ADVANTAGE - (I) are safe and highly effective.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287671

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 401/10	2 3 3	C 0 7 D 401/10	2 3 3
	2 1 1		2 1 1
A 6 1 K 31/445	ABS	A 6 1 K 31/445	ABS
	ABX		ABX
	ADN		ADN
審査請求 未請求 請求項の数 6 F D / (全 15 頁)			

(21) 出願番号 特願平9-111832

(22) 出願日 平成9年(1997)4月14日

(71) 出願人 000004307

日本曹達株式会社

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

(72) 発明者 梅田 信広

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社小田原研究所内

(72) 発明者 山田 裕一

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社小田原研究所内

(72) 発明者 内田 誠一

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社小田原研究所内

(74) 代理人 弁理士 東海 裕作

最終頁に続く

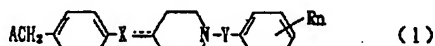
(54) 【発明の名称】 イミダゾリルメチルフェニルまたはピリジルメチルフェニル誘導体およびその製造方法

## (57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた活性と安全性を有する抗高脂血症薬として有用な化合物を提供することである。

【解決手段】 一般式 (1)

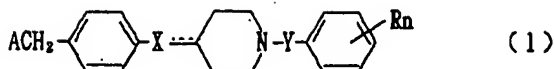
【化1】



〔式中、Aは1-イミダゾリル基または3-ピリジル基を表す。XはC(=O)、CH(OH)、CH<sub>2</sub>またはCHを表し、Xとピペリジン環の結合は、XがC(=O)、CH(OH)またはCH<sub>2</sub>のときは単結合を、CHのときは二重結合をとる。YはC(=O)またはSO<sub>2</sub>を表す。Rはハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表す。nは0、1、2または3を示す。〕で表される化合物またはその医薬的に許容される塩により解決できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)



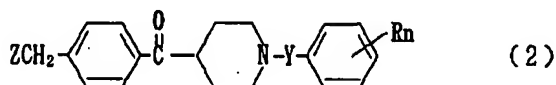
〔式中、Aは、1-イミダゾリル基または3-ピリジル基を表す。Xは、C(=O)、CH(OH)、CH<sub>2</sub> またはCHを表し、Xとピペリジン環は、XがC(=O)、CH(OH)またはCH<sub>2</sub> のときは単結合を、CHのときは二重結合をとる。Yは、C(=O)またはSO<sub>2</sub>を表す。Rは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基ま

【化1】

たはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表す。nは0、1、2または3を示す。〕で表される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項2】一般式(2)

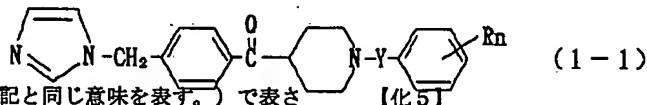
【化2】



〔式中、Y、R、nは前記と同じ意味を表し、Zはハロゲン原子またはスルホン酸エステルを表す。〕で表される化合物と、イミダゾールとを反応させることを特徴と

する一般式(1-1)

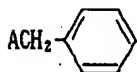
【化3】



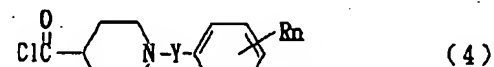
〔式中、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項3】一般式(3)

【化4】

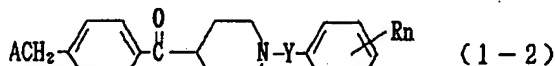


〔式中、Aは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物と、一般式(4)



〔式中、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする一般式(1-2)

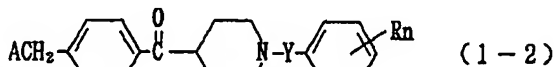
【化6】



〔式中、A、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項4】一般式(1-2)

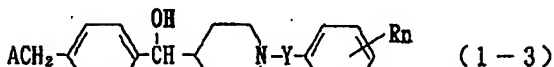
【化7】



〔式中、A、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物を還元することを特徴とする、一般式

(1-3)

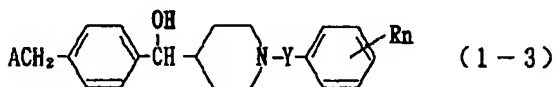
【化8】



〔式中、A、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。〕で表される化合物の製造方法。

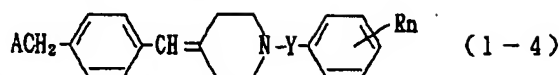
【請求項5】一般式(1-3)

【化9】



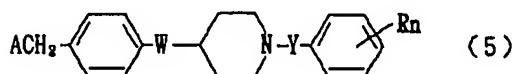
(式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を脱水することを特徴とする、一般式

(1-4)  
【化10】

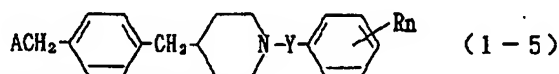


(式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表す。)で表される化合物の製造方法。

【請求項6】一般式(5)  
【化11】



(式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表し、WはC(=O)またはCH(OH)を示す。)で表される化合物を還元することを特徴とする、一般式(1-5)  
【化12】



(式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表す。)で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、イミダゾリルメチルフェニルまたはピリジルメチルフェニル誘導体およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】心筋梗塞などの重篤な心疾患は、アテローム性動脈硬化症の主要因子である高脂血症によって誘発される。心筋梗塞の予防のためには高脂血症の治療が重要であり、優れた活性と安全性を有する抗高脂血症薬の開発が求められている。かかる抗高脂血症薬の代表的な薬剤として、プラバスタチン(Pravastatin)

n), シンバスタチン(Simvastatin)等が知られている。また、本発明に類似のイミダゾリルメチルフェニル誘導体がコレステロール合成阻害活性を有することが、本発明者らにより報告されている[第115回日本薬学会年会, 講演要旨集2, 287頁]。

【0003】

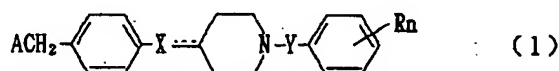
【発明の解決しようとする課題】本発明は、優れた活性と安全性を有する抗高脂血症薬を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式(1)

【0005】

【化13】



【0006】【式中、Aは、1-イミダゾリル基または3-ピリジル基を表す。Xは、C(=O), CH(OH), CH<sub>2</sub> またはCHを表し、Xとピペリジン環は、XがC(=O), CH(OH)またはCH<sub>2</sub> のときは単結合を、CHのときは二重結合をとる。Yは、C(=O)またはSO<sub>2</sub>を表す。Rは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表す。nは0, 1, 2または3を示す。】で表される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩およびその製造方法である。

【0007】本発明化合物において、Rのハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素等が挙げられる。また、C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等が、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。Rが複数個の場合、

Rは同一でも相異なってもよく、Rはベンゼン環の任意の位置に置換することができる。

【0008】また、一般式(1)で表される化合物の医薬的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の無機酸の塩のほか、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

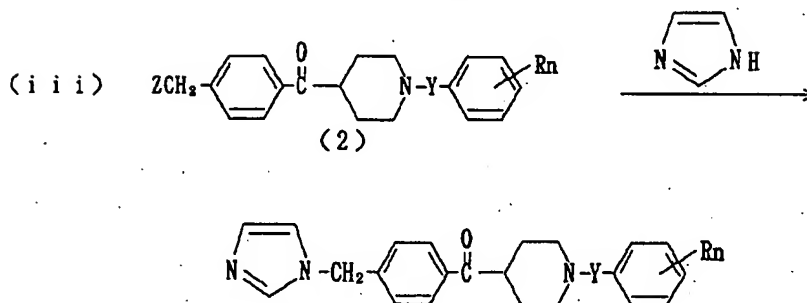
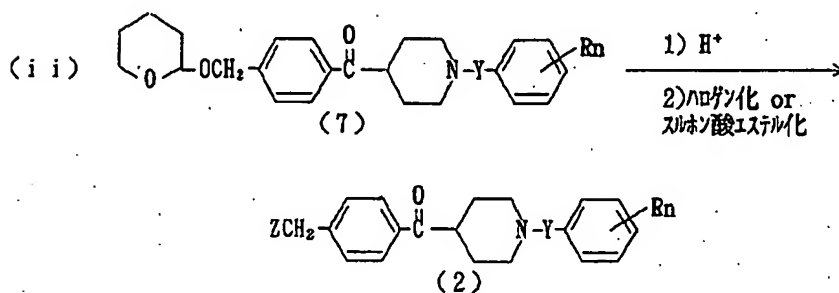
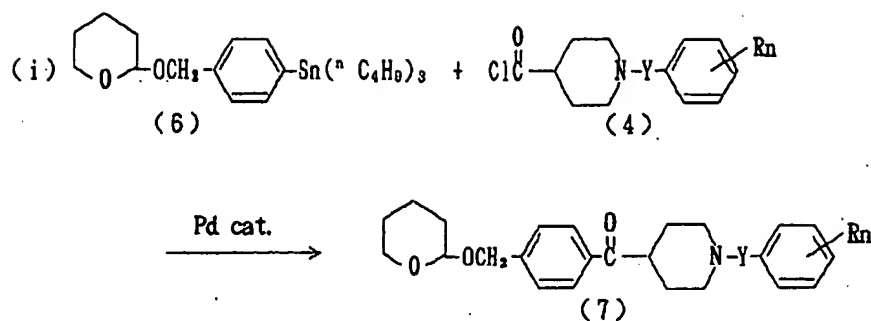
【0009】

【発明の実施の態様】本発明化合物は以下に示す方法により製造することができる。

1) Aが1-イミダゾリル基で、XがC(=O)である化合物は、以下に示す3段階の反応により製造することができる。

【0010】

【化14】



【0011】(式中、Y, R, nは前記と同じ意味を表(1-1)することができる。  
し、Zはハロゲン原子またはスルホン酸エステルを表す。)

【0012】すなわち、第1段階として、式(6)で表される化合物と式(4)で表される化合物とを、不活性溶媒中、パラジウム触媒存在下にカップリング反応させることにより、式(7)で表される中間体を製造する。この反応に用いられるパラジウム触媒としては、PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>などが挙げられる。カップリング反応は、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF), N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)等のアミド類等の反応に不活性な溶媒中、0~150℃、好ましくは20~70℃の温度で行う。触媒の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、式

(6)のスズ化合物1モルに対して1~1万分の1モル、好ましくは0.1~0.001モルの範囲内の量で使用

【0013】第2段階では、式(7)で表される化合物を水またはメタノール、エタノール等のアルコール類中、酸触媒を用いて、脱保護し、生成したベンジルアルコールをハロゲン化するか、スルホン酸エステル化することにより、式(2)で表される中間体を製造する。脱保護は、p-トルエンスルホン酸等の有機酸や塩酸、硫酸等の無機酸を式(7)の化合物1モルに対し、0.1~10モルの範囲内で加え、-20℃から用いるアルコールの沸点まで、好ましくは、室温から穏やかな加熱条件下で、30分から数10時間反応させる。ハロゲン化は、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等の不活性溶媒中、塩化チオニル等のハロゲン化剤を用い、-20℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは、0℃から室温まで30分から数時間反応させる。スルホン酸エステル化は、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン(DBU)等の塩基存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは、0℃で、p-トルエ

ンスルホニルクロリドやメタンスルホニルクロリドを用いて、30分から数時間反応させる。

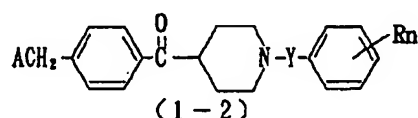
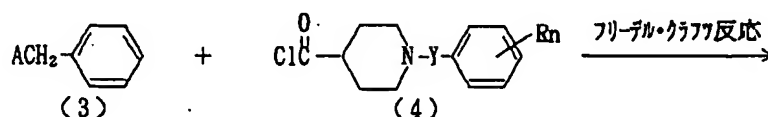
【0014】第3段階では、式(2)で表される化合物とイミダゾールとを塩基存在下に反応させる。この反応はアセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、DMF等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の炭酸塩、カリウムt-ブトキシド等のアルコキシド等

の塩基存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点まで、好ましくは、室温から穏やかな加熱条件下で30分から数時間行われる。

【0015】2) XがC(=O)の化合物は次のような反応により製造することができる。

【0016】

【化15】



【0017】(式中、A、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。)

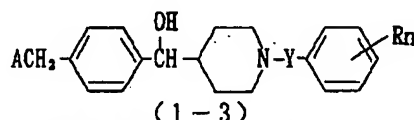
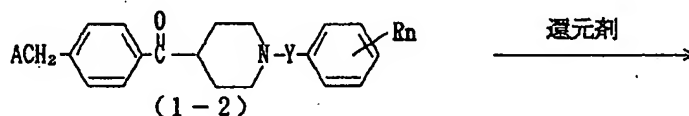
【0018】すなわち、式(3)で表されるベンジルイミダゾールまたはベンジルピリジンと、式(4)で表される酸クロリドとを反応させるものである。この反応は、塩化アルミニウムにDMFを加えてできる溶液中に、ベンジルイミダゾールまたはベンジルピリジンと式

(4)で表される酸クロリドを加え、50~150℃まで、好ましくは、70~80℃で30分から数時間かけて行われる。

【0019】3) XがCH(OH)の化合物は、次のような反応により製造することができる。

【0020】

【化16】



【0021】(式中、A、Y、R、nは前記と同じ意味を表す。)

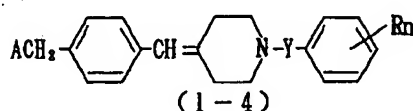
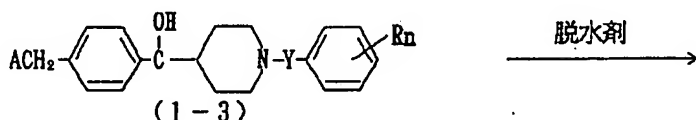
【0022】この還元反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて、-20℃から用いるアルコールの沸点まで30分から数時間かけて行うか、あるいは、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等の不活性溶媒中または無溶媒で、トリフルオロ酢酸等のルイス酸

存在下、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、-20℃から用いる溶媒の沸点までの温度範囲で30分から数10時間かけて行うものである。

【0023】4) XがCHで、Xとピペリジン環が二重結合である化合物の製造方法

【0024】

【化17】



【0025】(式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表す。)

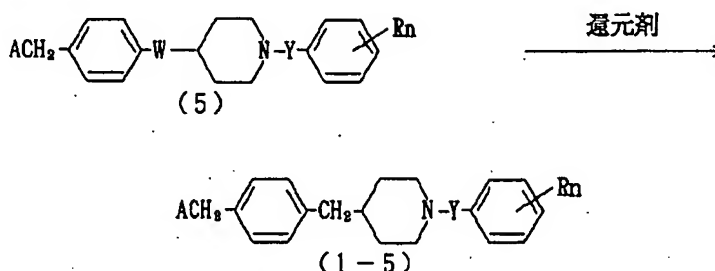
【0026】この反応は、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸等の脱水剤を用いて、 $-50^{\circ}\text{C}$ か

ら用いる溶媒の沸点まで、好ましくは、 $-20^{\circ}\text{C}$ から室温で、30分から数10時間かけて行うものである。

【0027】5) Xが $\text{CH}_2$ である化合物の製造方法

【0028】

【化18】



【0029】[式中、A, Y, R, nは前記と同じ意味を表し、Wは、 $\text{C}(=\text{O})$  または  $\text{CH}(\text{OH})$  を表す。]

【0030】この反応は、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等の不活性溶媒中あるいは無溶媒で、トリフルオロ酢酸等のルイス酸存在下、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点まで、30分から数10時間かけて行うものである。

【0031】反応終了後は、通常の後処理を行うことに

より目的物を得ることができる。本発明化合物の構造は、IR, NMRおよびMS等から決定した。

【0032】

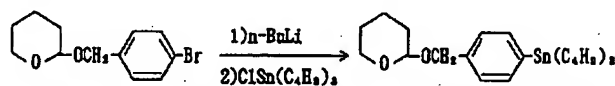
【実施例】次に、参考例、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

【0033】参考例1

4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシメチル] フェニルトリブチルスズの製造

【0034】

【化19】



【0035】窒素中で、1-ブromo-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゼン5.0gをTHF50mlに溶解し、そこへ、 $-70^{\circ}\text{C}$ で、1.6M n-ブチルリチウム溶液11.5mlを滴下した。 $-70^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後、同温度でクロロトリブチルスズ6.0gを滴下し、 $-70^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液に水を加えてから、室温まで昇温し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、油状の目的物を9.7g得た。

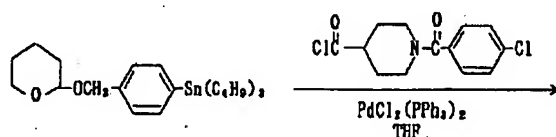
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.8-1.9(m, 33H), 3.6(m, 1H), 3.9(m, 1H), 4.5(d, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(d, 1H), 7.3(d, 2H), 7.6(d, 2H)

【0036】参考例2

N-(4-クロロベンゾイル)-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゾイルピペリジンの製造

【0037】

【化20】



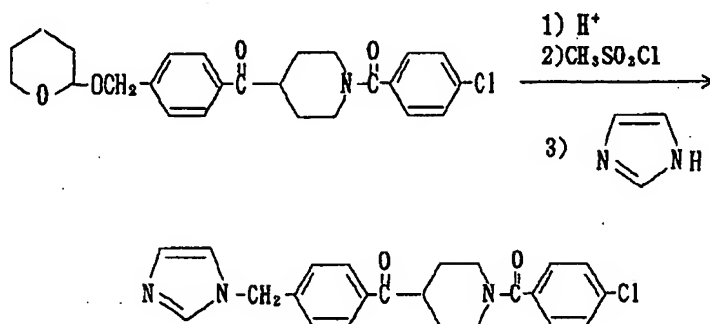
【0038】4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシメチル] フェニルトリブチルスズ2.4gとビス(トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド0.14gをTHF10mlに懸濁し、N-(4-クロ

ロベンゾイル) イソニペコチン酸クロリド1.34gを加え、一夜還流した。反応液を放冷後、フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した。クロロホルムを加え、攪拌した後、セライト濾過し、濾液をクロロホル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ p p m) : 1.5-2.0(m, 10H), 3.1 (br, 2H), 3.5(m, 2H), 3.9(m, 2H), 4.5(d, 1H), 4.6(br, 1H), 4.7(m, 1H), 4.8(d, 1H), 7.4(q, 4H), 7.5(d, 2H), 7.9(d, 2H)

N-(4-クロロベンゾイル)-4-(イミダゾール-1-イル)メチルベンゾイルピペリジン(化合物番号I-2)の製造

【化21】

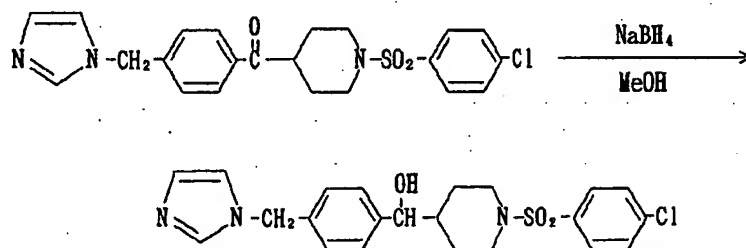


リル 3 ml を加え、30℃で一夜攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（エタノール：クロロホルム＝1：50）により精製し、少量のクロロホルムとエーテルを加えて、結晶化させ、濾別し、目的物を 0.70 g 得た。

### 【0042】实施例2

〔N-(4-クロロベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イル〕4-〔(イミダゾール-1-イル)メチルフェニル〕メタノール(化合物番号ⅠⅠ-5)の製造

【化 2 2】



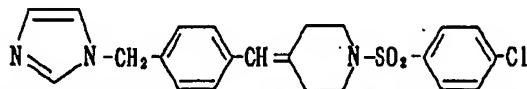
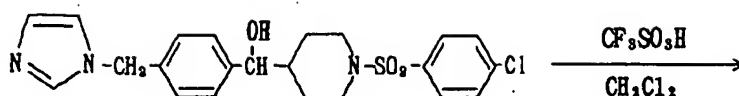
して、目的物を4.51 g得た。

### 【0045】 实施例3

N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-[(イミ  
ダゾール-1-イル)メチルベンジリデン]ピペリジン  
(化合物番号II-8)の製造

【化 2 3】





【0047】 [N-(4-クロロベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イル] 4-[(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]メタノール 4.51 g を塩化メチレン 47 ml に溶解し、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸 7.59 g を滴下し、0℃で一晩静置した。反応液を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で pH=9 にして、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（エタノール：クロロホルム=1：50）により精

製し、少量のクロロホルムとエーテルを加えて、結晶化させて、濾別し、目的物を 2.0 g 得た。

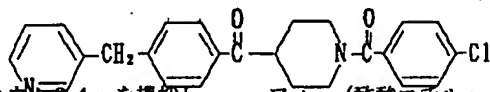
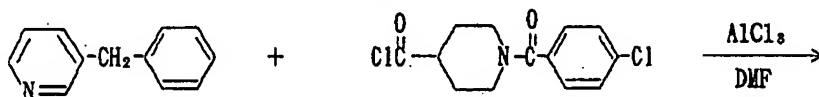
mp. 132-135℃

【0048】 実施例 4

N-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-ピリジル)メチルベンゾイルピペリジン（化合物番号 I I I-2）の製造

【0049】

【化24】



【0050】 粉碎した塩化アルミニウム 2.4 g を攪拌しながら、DMF 3.8 ml を 70℃で滴下し、さらに、3-ベンジルピリジン 3.23 g を滴下した。70~80℃で30分間攪拌した後、N-(4-クロロベンゾイル)イソニコチン酸クロリド 5.46 g を徐々に加え、70~80℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で pH 11 とし、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

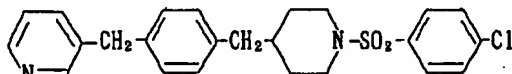
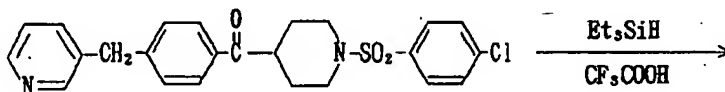
フィー（酢酸エチル：クロロホルム=1：1）により精製し、油状の目的物を 1.2 g 得た。<sup>1</sup>H-NMR データ \*5) は、第4表の後に示した。

【0051】 実施例 5

N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(3-ピリジル)メチルベンゾイルピペリジン（化合物番号 I V-1.1）の製造

【0052】

【化25】



【0053】 N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(3-ピリジル)メチルベンゾイルピペリジン 3.0 g とトリフルオロ酢酸 11.3 g 中に、トリエチルシラン 3.36 g を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml とエタノール 15 ml を加え、1時間還流した。放冷後、氷水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：クロロホルム=1：1）により精製し、目的物を 1.2 g 得た。

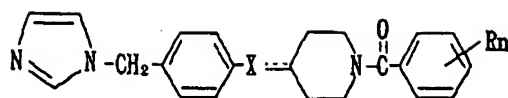
mp. 103-107℃

【0054】 上記実施例を含め、本発明化合物の代表例を第1表~第4表に示した。

【0055】

【表1】

第 1 表

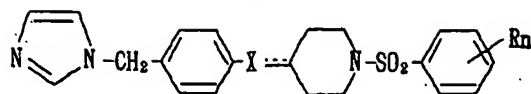


化合物番号	-X -	Rn	物理恒数：[ ] 熔点℃, 屈折率
I- 1	-C(=O)-	- (n=0)	
I- 2	-C(=O)-	4-Cl	[ 133-134 ]
I- 3	-C(=O)-	4-F	n <sub>D</sub> <sup>25.1</sup> 1.5839
I- 4	-CH(OH)-	-	
I- 5	-CH(OH)-	4-Cl	viscous oil *1)
I- 6	-CH(OH)-	4-F	
I- 7	-CH=	-	
I- 8	-CH=	4-Cl	viscous oil *2)
I- 9	-CH=	4-F	
I- 10	-CH <sub>2</sub> -	-	
I- 11	-CH <sub>2</sub> -	4-Cl	
I- 12	-CH <sub>2</sub> -	4-F	
I- 13	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub>	
I- 14	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub> O	
I- 15	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub>	
I- 16	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub> O	
I- 17	-CH=	4-CH <sub>3</sub>	
I- 18	-CH=	4-CH <sub>3</sub> O	
I- 19	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub>	
I- 20	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> O	
I- 21	-CH <sub>2</sub> -	3,5-Cl <sub>2</sub>	

【0056】

【表2】

第 2 表

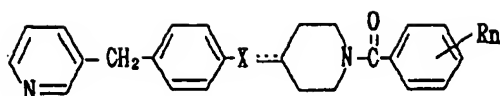


化合物番号	-X -	R <sub>n</sub>	物理恒数: [ ] 融点℃, 屈折率
II- 1	-C(=O)-	- (n=0)	
II- 2	-C(=O)-	4-Cl	viscous oil *3)
II- 3	-C(=O)-	4-F	viscous oil *4)
II- 4	-CH(OH)-	-	
II- 5	-CH(OH)-	4-Cl	[ 206-208 ]
II- 6	-CH(OH)-	4-F	
II- 7	-CH=	-	
II- 8	-CH=	4-Cl	[ 132-135 ]
II- 9	-CH=	4-F	
II- 10	-CH <sub>2</sub> -	-	
II- 11	-CH <sub>2</sub> -	4-Cl	
II- 12	-CH <sub>2</sub> -	4-F	
II- 13	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub>	
II- 14	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub> O	
II- 15	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub>	
II- 16	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub> O	
II- 17	-CH=	4-CH <sub>3</sub>	
II- 18	-CH=	4-CH <sub>3</sub> O	
II- 19	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub>	
II- 20	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> O	
II- 21	-CH=	3-Cl-5-CH <sub>3</sub> O	

【0057】

【表3】

第 3 表

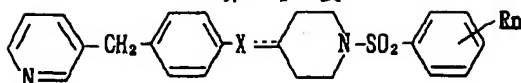


化合物番号	-X -	Rn	物理恒数: [ ] 融点°C, 屈折率
III- 1	-C(=O)-	- (n=0)	
III- 2	-C(=O)-	4-Cl	viscous oil *5)
III- 3	-C(=O)-	4-F	$n_D^{21.4}$ 1.5721
III- 4	-CH(OH)-	-	
III- 5	-CH(OH)-	4-Cl	viscous oil *6)
III- 6	-CH(OH)-	4-F	
III- 7	-CH=	-	
III- 8	-CH=	4-Cl	viscous oil *7)
III- 9	-CH=	4-F	
III- 10	-CH <sub>2</sub> -	-	
III- 11	-CH <sub>2</sub> -	4-Cl	
III- 12	-CH <sub>2</sub> -	4-F	
III- 13	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub>	
III- 14	-C(=O)-	4-CH <sub>3</sub> O	
III- 15	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub>	
III- 16	-CH(OH)-	4-CH <sub>3</sub> O	
III- 17	-CH=	4-CH <sub>3</sub>	
III- 18	-CH=	4-CH <sub>3</sub> O	
III- 19	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub>	
III- 20	-CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> O	
III- 21	-CH(OH)-	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	

【0058】

【表4】

第 4 表



化合物番号	-X -	Rn	物理恒数: [ ] 融点℃, 屈折率
IV- 1	-C(=O)-	- (n=0)	
IV- 2	-C(=O)-	4-Cl	viscous oil *8)
IV- 3	-C(=O)-	4-F	viscous oil *9)
IV- 4	-CH(OH)-	-	
IV- 5	-CH(OH)-	4-Cl	viscous oil *10)
IV- 6	-CH(OH)-	4-F	
IV- 7	-CH=	-	
IV- 8	-CH=	4-Cl	viscous oil *11)
IV- 9	-CH=	4-F	
IV- 10	-CH2-	-	
IV- 11	-CH2-	4-Cl	[ 103-107 ]
IV- 12	-CH2-	4-F	
IV- 13	-C(=O)-	4-CH3	
IV- 14	-C(=O)-	4-CH3O	
IV- 15	-CH(OH)-	4-CH3	
IV- 16	-CH(OH)-	4-CH3O	
IV- 17	-CH=	4-CH3	
IV- 18	-CH=	4-CH3O	
IV- 19	-CH2-	4-CH3	
IV- 20	-CH2-	4-CH3O	
IV- 21	-C(=O)-	3-Cl-5-CH3O	

【0059】上記各表中の化合物の  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm) データをまとめて以下に示す。

- \*1) 1.3(br, 4H), 1.8(m, 1H), 2.0(br, 1H), 2.6(br, 1H), 2.9(br, 1H), 3.7(br, 1H), 4.4(d, 1H), 4.7(br, 1H), 5.1(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.0(s, 1H), 7.1(d, 2H), 7.5-7.7(m, 6H), 7.4(s, 1H)
- \*2) 3.3(br, 2H), 3.4(br, 2H), 3.7(br, 2H), 3.9(br, 2H), 5.1(s, 2H), 6.4(s, 1H), 6.9(s, 1H), 7.1-7.2(m, 5H), 7.3-7.4(m, 4H), 7.5(s, 1H)
- \*3) 1.8-2.0(m, 4H), 2.5(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 5.2(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.2(d, 2H), 7.5(d, 2H),

7.6(s, 1H), 7.7(d, 2H), 7.8(d, 2H)

\*4) 1.8-2.0(m, 4H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7-3.8(m, 2H), 5.2(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.2(m, 4H), 7.6(s, 1H), 7.7-7.9(m, 4H)

\*5) 1.7-2.0(m, 4H), 3.1(br, 2H), 3.5(br, 1H), 3.9(br, 1H), 4.0(s, 2H), 4.6(br, 1H), 7.2-7.5(m, 8H), 7.9(d, 2H), 8.5(m, 2H)

\*6) 1.3(br, 4H), 1.8(m, 1H), 2.0(br, 1H), 2.6(br, 1H), 2.9(br, 1H), 3.7(br, 1H), 3.9(s, 2H), 4.4(d, 1H), 4.6(br, 1H), 7.1-7.5(m, 10H), 8.4(m, 2H)

\*7) 3.3(br, 2H), 3.4(br, 2H), 3.7(br, 2H), 3.9(br, 2H),

4.0(s, 2H), 6.4(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H), 8.5(m, 2H)  
 \*8) 1.8-2.0(m, 4H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.0(s, 2H), 7.2(m, 3H), 7.4(m, 1H), 7.5(d, 2H), 7.7(d, 2H), 7.8(d, 2H), 8.4(m, 2H)  
 \*9) 1.8-2.0(m, 4H), 2.5-2.6(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.0(s, 2H), 7.2-7.3(m, 5H), 7.5(m, 1H), 7.8(m, 4H), 8.5(m, 2H)  
 \*10) 1.3-1.5(m, 4H), 2.0-2.3(m, 3H), 2.5(br, 1H), 3.7-3.9(m, 2H), 3.9(s, 2H), 4.3(d, 1H), 7.1-7.2(m, 5H), 7.5(m, 3H), 7.7(d, 2H), 8.4(m, 2H)  
 \*11) 2.4(t, 2H), 2.6(t, 2H), 3.0(t, 2H), 3.1(t, 2H), 6.5(s, 1H), 7.0-7.3(m, 5H), 7.5(m, 3H), 7.7(d, 2H), 8.5(m, 2H)  
 【0060】

#### 【発明の実施の形態】

(抗高脂血症薬) 本発明化合物は、抗高脂血症薬として有用であり、その投与方法は、一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容されている塩の純粋な形または類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質および硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、好ましくは正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として行うことができる。組成物には、慣用の医薬用担体または賦形剤、および単独のまたは1種の活性成分としての式(1)の化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

【0061】一般的に、意図された投与様式に応じて、医薬として許容される組成物は、一般式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはそれらの医薬的に許容される塩を、1~99重量%、および適当な医薬用賦形剤99~1重量%を含有する。組成物は、好ましくは、式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはそれらの医薬的に許容される塩を、5~75重量%を含有し、残部は適当な医薬的賦形剤とする。

【0062】好ましい投与経路は経口であり、処置される高脂血症の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、一般式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはその医薬的に許容される塩、および任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤等の形態で使用される。また、このような組成物の場合は、希釈剤、例えば、乳

糖、スクロース、リン酸二カルシウム等、崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムまたはその誘導体、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等、結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等を含有させることができる。坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコールまたはポリエチレングリコール(PEG)、例えば、PEG1000(96%)もしくはPEG4000(4%)またはこれらの2種以上に、式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはその医薬的に許容される塩0.5~50重量%を分散して製剤化する。医薬として投与できる液体組成物は、式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはその医薬的に許容される塩を、0.5~50重量%、および任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させるなどの処理を行い、溶液または懸濁液の形態とすることによって製造することができる。本発明の医薬組成物には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシルエン等を添加することもできる。

【0063】このような剤形の実際の製造方法は、通常の方法、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990に従って製造される。

【0064】一般的に、一般式(1)の化合物の1種もしくは2種以上またはそれらの医薬的に許容される塩は、個人および処置される高コレステロール血症によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)の化合物約0.14mg~約14.3mg/日であり、好ましくは、体重1kgあたり約0.7mg~約10mg/日、最も好ましくは、体重1kgあたり約1.4mg~約7.2mg/日である。例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の用量範囲は、1日約10mg~約1.0g、好ましくは、1日約50mg~約700mg、最も好ましくは、1日約100mg~約500mgである。

#### 【0065】

【発明の効果】次に、本発明化合物が優れた薬理活性を有することを示す。

#### 薬理試験例1 Cell-freeでのコレステロール生合成阻害作用

##### (1) 酵素系の調整

ラットのコレステロール生合成の酵素系の調整は、Bi

o chimica et Biophysica Acta 486巻 70~81頁(1977)に記載の方法に準じて行った。すなわち、照明を昼夜逆転した環境下(午前7時~午後7時、暗)で、SD系雌ラット(体重110~130g)に2%コレステラミン添加飼料を約2週間摂食させ、コレステロール生合成活性を増加させた。放血致死させた後、肝臓を摘出し、2倍容の15 mM ニコチンアミド、2 mM 塩化マグネシウムを含む0.1 M リン酸カリ緩衝液(pH7.4)を加え、loose fittingのテフロンホモジナイザーでホモジナイズした。12000×gで30分間遠心分離して、得られた上清を、さらに、105000×gで90分間遠心分離し、マイクロソーム画分と上清に分けた。得られた上清は、40~80%硫酸沈澱画分(可溶画分)とした。可溶画分およびマイクロソーム画分を、0.1 M リン酸カリ緩衝液(pH7.4)で、それぞれ、1 ml/g肝臓、1 ml/3 g肝臓となるように調整し、16対1の混合比の酵素液として、後記の試験に使用した。

【0066】(2)コレステロール生合成活性の測定  
コレステロール生合成活性は、Biochimica et Biophysica Acta 486巻 70~81頁(1977)に記載の方法に準じて行った。

(1)で調整した酵素液50 μl, 0.1 M リン酸カリ緩衝液(pH7.4), 1 mM ATP, 5 mM グルコース-1-リン酸, 6 mM グルタチオン, 6 mM 塩化マグネシウム, 0.04 mM コエンザイムA, 0.25 mM NAD, 0.25 mM NADP, 1 mM 2-<sup>14</sup>C-酢酸ナトリウム(111 MBq./mmol)からなる溶液に試験薬剤のDMSO溶液2 μlを加え、全量を0.2 mlとし、37℃で90分間振盪反応させ、75℃で1時間加熱した。非けん化物質をn-ヘキサンで抽

出した後、濃縮乾固し、少量のクロロホルム-メタノール(1;2)に溶解した。クロロホルム-メタノール溶液をPre-coated Silicagel TLCにスポットし、ベンゼン-酢酸エチル(9:1)で展開した。コレステロール部分をかき取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し、本発明化合物の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を求め、その結果を第5表に示した。

【0067】

【表5】

第5表 コレステロール生合成阻害作用

化合物番号	50%阻害濃度(IC <sub>50</sub> , μM)
I- 2	0.044
II- 8	0.057
AMO 1618	140

【0068】一方、スクアレン-2, 3-オキシド サイクラゼ阻害剤であるAMO 1618(Calbiochem, USA)の作用で生成した<sup>14</sup>C-スクアレン-2, 3-エポキシドのTLCにおける位置を確認し、TLCの<sup>14</sup>C-スクアレン-2, 3-エポキシド部分を切り取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。本発明化合物は第6表に示すように、<sup>14</sup>C-コレステロール生成量の減少に伴って、<sup>14</sup>C-スクアレン-2, 3-エポキシドが増加することから、コレステロール生合成系のスクアレン-2, 3-オキシドサイクラゼを阻害していることが示唆された。

【0069】

【表6】

第6表 ステロール生成量

化合物番号	ステロール生成量(dpm/90min/assay) 3例の平均値	
	コレステロール	スクアレン-2,3-エポキシド
対照群	26454	2411
I- 2		
0.01 μM	16024	15080
0.1 μM	11768	23473
1.0 μM	7983	33725

#### 【0070】薬理試験例2 生体内でのコレステロール生合成阻害試験

7~9週齢の雄性Crj:ICRマウスを用いた。マウスは、照明を昼夜逆転した環境下(午前7時~午後7時、暗)、2%コレステラミン添加飼料を約2週間摂食させた。試験薬剤は、20% DMSO水溶液に溶解あるいは懸濁させ、経口投与した。試験薬剤投与1時間後、マウスに<sup>14</sup>C-酢酸ナトリウムを5 μCi/0.5 ml/

マウスで腹腔内投与した。その2時間後に、エーテル麻酔下、腹部大動脈より、血清分離剤入りプラスチック試験管に採血し、約30分~1時間後に、10000 rpm遠心し、血清を分離した。血清0.5 mlに20%水酸化カリウム-エタノール溶液1 mlを添加し、75℃で3時間加熱した。非けん化物質をn-ヘキサンで抽出した後、濃縮乾固し、少量のクロロホルム-メタノール溶液をPre-coated Silicagel TL

Cにスポットし、ベンゼン-酢酸エチル（9：1）で展開した。コレステロール部分をかき取り、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。本発明化合物のコレステロール生合成を50%阻害する用量（ID<sub>50</sub>値）を求め、その結果を第7表に示した。

【0071】

【表7】

第7表 マウスにおけるコレステロール生合成阻害作用

化合物番号	50%阻害用量(ID <sub>50</sub> , mg/kg, p.o.)
I- 2	2.4
II- 8	3.6

【0072】薬理試験例3 急性毒性

雄性マウスに一回用量を経口投与した後、7日間観察し、死亡率を求めた。結果は第8表に示した。

【0073】

【表8】

第8表 急性毒性

化合物番号	マウス急性経口毒性 LD <sub>50</sub> (mg/kg)
I- 2	> 2000
II- 8	> 2000

【0074】以上説明したように、本発明化合物は、優れた活性と安全性を有する抗高脂血症薬として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 市原 裕美

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社  
小田原研究所内